Antagonistes du calcium

S Laurent
P Boutouyrie
A Lillo-Le Louet

Résumé. – *La classe pharmacologique des antagonistes du calcium regroupe des substances dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique lent entrant de façon dose dépendante et réversible par le calcium. On utilise aussi les termes : anticalciques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs des canaux calciques lents ou calcium-bloqueurs. Les antagonistes sont de puissants vasodilatateurs. Cette classe pharmacologique a été l'objet d'une évolution considérable au cours des années 1980-1990, bénéficiant des progrès majeurs enregistrés dans la connaissance de la fonction et de la structure des canaux calciques lents voltage dépendants. À l'intérieur de cette classe hétérogène, on distingue plusieurs familles ou groupes chimiques dont les chefs de file possèdent des profils pharmacologiques différents, liés à leur sélectivité tissulaire : la nifédipine, représentant du groupe des dihydropyridines, qui possède une sélectivité vasculaire marquée ; le vérapamil, chef de file des phénylalkylamines, dont la sélectivité cardiaque est plus importante ; le diltiazem, du groupe des benzothiazépines, qui présente un profil intermédiaire. Les indications des antagonistes calciques, qui dépendent étroitement de leur sélectivité vasculaire, incluent essentiellement l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronaire, sous forme d'angor d'effort stable et d'angor spontané.*

Mots-clés : *antagoniste calcique, dihydropyridine, hypertension artérielle, insuffisance coronaire, troubles du rythme.*

Définitions et classification

La classe pharmacologique des antagonistes du calcium a été initialement définie par Fleckenstein, en 1964 [7], comme regroupant des agents capables de bloquer le couplage excitation-contraction du muscle cardiaque, effet aboli par l'enrichissement de la préparation en calcium. Cette classe pharmacologique a été l'objet d'une évolution considérable au cours des années 1980, bénéficiant des progrès majeurs enregistrés dans la connaissance de la fonction et de la structure des canaux calciques lents voltage dépendants. On appelle actuellement antagoniste du calcium toute substance dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique lent entrant de façon dose dépendante et réversible par le calcium. On utilise aussi les termes : anticalciques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs des canaux calciques lents ou calcium-bloqueurs.

À l'intérieur de cette classe hétérogène, on distingue habituellement quatre familles ou groupes chimiques dont les chefs de file possèdent des profils pharmacologiques différents, liés à leur sélectivité tissulaire ou au type de canal calcique bloqué préférentiellement : la nifédipine (Adalate®), représentant du groupe des dihydropyridines (DHP), possède une sélectivité vasculaire marquée qui l'expose à une moindre réduction de la contractilité et de la conduction cardiaque que le vérapamil (Isoptine®), chef de file des phénylalkylamines, dont la sélectivité cardiaque est plus importante. Le diltiazem (Tildiem®), du groupe des benzothiazépines, présente un profil intermédiaire. À l'inverse des molécules précédentes, bloqueurs préférentiels des canaux de type L, le mibéfradil, dérivé tétralol non commercialisé, agit préférentiellement sur les canaux de type T.

Stéphane Laurent : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Pierre Boutouyrie : Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier.
Agnès Lillo-Le Louet : Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance.
Service de pharmacologie, hôpital Européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris France.

Le groupe des DHP comporte le plus grand nombre de médicaments commercialisés. Les premiers ont été la nicardipine (Loxen®), la nitrendipine (Nidrel®, Baypress®), et la nimodipine (Nimotop®). Les antagonistes calciques, dits « de deuxième génération », sont représentés par l'amlodipine (Amlor®), l'isradipine (Icaz®), la félodipine (Flodil®), la lacidipine (Caldine®), et la lercanidipine, commercialisée sous l'appellation Zanidip®. Leur puissance inhibitrice de l'influx calcique transmembranaire est plus élevée que celle des DHP de première génération, comme en témoigne leur faible dosage *(tableau I)*. Leurs effets pharmacologiques sont étroitement dépendants de leur sélectivité vasculaire.

Un cinquième groupe chimique, comportant des dérivés de la pipérazine (cinnarizine, lidoflazine, flunarizine), n'est pas utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA), de l'insuffisance coronaire ou des troubles du rythme.

Une classification pharmacologique a été proposée par Fleckenstein [7], regroupant dans le groupe A les substances capables de diminuer le courant calcique de 80 à 90 % avant de modifier le courant sodique (vérapamil, diltiazem et nifédipine), dans le groupe B celles capables de diminuer le courant calcique de 50 à 70 % avant de modifier le courant sodique (prénylamine, fendiline, perhexilline), et dans le groupe C des substances non spécifiques comme l'aprindine et la diphénylhydantoïne.

À part, se trouve le bépridil (Cordium®), antagoniste des canaux calciques et, à des concentrations supérieures, des canaux sodiques rapides, ce qui rend compte de ses propriétés antiarythmiques de classe I.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Laurent S, Boutouyrie P et Lillo-Le Louet A. Antagonistes du calcium. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cardiologie, 11-906-A-10, 2001, 8 p.

Tableau I. – Antagonistes calciques ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hypertension artérielle (Vidal® 2000).

Dénominations	Noms de spécialité	Doses par comprimé	Date d'AMM	Indications
Amlodipine	Amlor®	5 mg	1991	AE, AS, HTA
Diltiazem	Diltiazem-ratiopharm® LP	60 mg	1993	AE, AS
	Diltiazem MSD®	60 mg	1992	AE, AS
	Bi-Tildiem®	120 mg	1990	AE, AS
	Bi-Tildiem®	90 mg	1990	AE
	Dilrène® LP	90 et 120 mg	1990	AE
	Diltiazem-Ratiopharm® LP	90 et 120 mg	1997	AE
	Diltiazem GNR® LP	90 et 120 mg	1997	AE
	Mono-Tildiem® LP	200 et 300 mg	1989	AE, HTA
	Deltazen® LP Gé	300 mg	1990	HTA
	Dilrène® LP	300 mg	1990	HTA
	Diltiazem MSD® LP	300 mg	1996	HTA
	Diltiazem Merck® LP	300 mg	1996	HTA
Félodipine	Flodil® LP	5 mg	1992	AE, HTA
Isradipine	Icaz® LP	2,5 et 5 mg	1992	HTA
Lacidipine	Caldine®	2 et 4 mg	1993	HTA
Lercanidipine	Zanidip®, Lercadip®	10 et 20 mg	1998	HTA
Nicardipine	Loxen®	20 mg	1985	HTA
	Loxen® LP	50 mg	1987	HTA
Nifédipine	Adalate®	10 mg	1979	AS, AE (+BB)
	Nifédipine-Ratiopharm®	10 mg	1998	AS, AE (+BB)
	Chronadalate® LP	30 mg	1994	HTA, AE (+BB)
	Adalate® LP	20 mg	1985	HTA
	Nifédipine GNR® LP	20 mg	1998	HTA
	Nifédipine Merck® LP	20 mg	1998	HTA
	Nifédipine RPG® LP	20 mg	1998	HTA
	Nifédirex® LP	20 mg	1998	HTA
Nitrendipine	Baypress®	10 et 20 mg	1989	HTA
	Nidrel®	10 et 20 mg	1987	HTA
Vérapamil	Isoptine®	40 mg	1989	AE, AS
	Vérapamil-Ratiopharm®	40 mg	1997	AE, AS
	Vérapamil-Ratiopharm®	120 mg	1997	AE, AS, HTA
	Isoptine® LP	240 mg	1987	AE, HTA
	Isoptine®	120 mg	1971	AE, AS, HTA, PSI
	Arpamyl Gé® LP	240 mg	1989	HTA
	Vérapamil MSD® LP	120 et 240 mg	1992	HTA
	Vérapamil Bayer® LP	120 et 240 mg		HTA

AS : angor spontané ; AE : angor d'effort ; HTA : hypertension artérielle ; BB : bêtabloquants ; PSI : prévention secondaire de l'infarctus du myocarde lorsque les bêtabloquants sont contre-indiqués et en l'absence d'insuffisance cardiaque.

Propriétés pharmacodynamiques

MÉCANISME D'ACTION

Leur principal mécanisme d'action est une inhibition sélective de l'entrée de calcium ionisé dans la cellule au travers des canaux calciques lents de type L [19]. Cette action est dose dépendante et réversible en présence de fortes concentrations de calcium extracellulaire. Puisque l'entrée de calcium à l'intérieur de la cellule est indispensable à la contraction des myocytes cardiaques et des muscles lisses vasculaires, les antagonistes calciques entraînent leur relaxation.

Très schématiquement, au niveau du myocyte cardiaque, les potentiels d'action qui génèrent l'excitation nécessaire à la contraction sont de deux types : rapides et lents. Les potentiels d'action rapides sont ceux du myocarde et du tissu de His-Purkinje et ils comportent quatre phases. La pénétration du calcium n'intervient qu'au cours de la deuxième phase, tandis que les mouvements du sodium et du potassium ont lieu au cours des autres phases (canaux voltage dépendants ou *voltage operated channels* [VOC]). Les antagonistes calciques diminuent l'amplitude et la durée du plateau de dépolarisation et diminuent la contractilité du myocarde. Ils n'affectent pratiquement pas la conduction intraventriculaire propagée par les fibres à potentiel d'action, rapide car cette conduction dépend essentiellement de canaux sodiques rapides. Les potentiels d'action lents sont ceux du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire et sont très dépendants du calcium, alors que le sodium ne joue aucun rôle. Les antagonistes calciques entraînent donc à ce niveau une diminution de la fréquence de décharge du nœud sinusal (effet chronotrope négatif ou bradycardisant) et un ralentissement de la conduction dans le nœud auriculoventriculaire (effet dromotrope négatif).

Au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, la contraction dépend soit d'une modification du potentiel de membrane qui commande l'ouverture de VOC, soit de la fixation d'une substance neurohormonale (noradrénaline, angiotensine II) sur son récepteur membranaire spécifique qui commande l'ouverture de canaux calciques récepteurs dépendants (*receptor operated channels* [ROC]), soit encore de mécanismes plus complexes. Les antagonistes calciques agissent préférentiellement sur les VOC. La relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire entraîne une vasodilatation artériolaire et des gros troncs artériels, à l'origine, respectivement, d'une baisse des résistances périphériques systémiques et d'une amélioration de la compliance artérielle, tous deux facteurs de résistance à l'éjection du ventricule gauche. La vasodilatation périphérique concerne en particulier les territoires coronaires et cérébraux. À ces modifications fonctionnelles s'associent des modifications structurales, conséquences de l'effet des antagonistes calciques sur les contraintes mécaniques et les interactions neurohormonales qui déterminent le remodelage vasculaire. Lors du traitement au long cours de l'HTA, les antagonistes peuvent ainsi corriger, à des degrés divers en fonction des modèles étudiés et des molécules, l'hypertrophie pariétale des artérioles et des gros troncs artériels et l'hypertrophie ventriculaire gauche.

SÉLECTIVITÉ VASCULAIRE DES DIHYDROPYRIDINES

Si les phénylalkylamines, les benzothiazépines et les DHP ont en commun la propriété d'inhiber la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires et striées cardiaques, l'intensité de ces effets est très variable d'une substance à l'autre. C'est ainsi que certaines, comme le vérapamil et le diltiazem, ont un tropisme myocardique

marqué, tandis que d'autres, comme les DHP, ont un tropisme vasculaire prédominant, voire exclusif, à l'origine d'un puissant effet vasodilatateur.

La sélectivité vasculaire est définie in vitro comme le rapport entre la puissance à inhiber les contractions d'une artère isolée et la puissance à inhiber les contractions d'un muscle papillaire isolé provenant du ventricule gauche. Une deuxième approche est hémodynamique et consiste à définir in vivo la dose d'inhibiteur calcique pour laquelle apparaissent les effets dépresseurs myocardiques, alors que l'effet hypotenseur (ou le maintien, voire l'augmentation des débits régionaux) est observé à des doses plus faibles. La comparaison de nombreux travaux expérimentaux permet de définir un ordre de grandeur moyen des sélectivités vasculaires propres à chaque groupe d'inhibiteurs calciques : 1 pour le vérapamil, 1 à 10 pour le diltiazem, 10 à 100, voire 1 000 pour les DHP. À l'intérieur du groupe des DHP, les substances les moins sélectives sont la nifédipine et la nicardipine, et les plus sélectives la félodipine et la lacidipine. La nitrendipine et l'isradipine présentent un profil intermédiaire [32].

Les mécanismes à l'origine de la sélectivité vasculaire sont nombreux et dépendent à la fois des caractéristiques de l'antagoniste calcique (affinité pour un type de canal calcique [L, T ou N], nécessité de l'état « ouvert » du canal pour son blocage, mise en jeu d'une régulation allostérique) et de celles des tissus cibles (potentiel de membrane, proportion de VOC intervenant dans l'entrée du calcium, degré de vasoconstriction).

Pharmacocinétique

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES

– Absorption rapide et pratiquement complète.

– Effet de premier passage hépatique marqué, en particulier pour le vérapamil (environ 80 %), conduisant à une réduction importante de la biodisponibilité après administration orale et à une variation importante des concentrations plasmatiques interindividuelles à posologie égale.

– Délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale pouvant être bref (une demi-heure à 2 heures) ou plus long (4 heures).

– Fixation protéique généralement importante (80-90 %), mais sans conséquence clinique.

– Élimination par biotransformation hépatique puis excrétion urinaire des métabolites (à l'exception des métabolites du diltiazem dont l'excrétion serait en partie biliaire). Il est ainsi nécessaire de réduire les doses chez le cirrhotique, chez lequel la réduction des phénomènes de premier passage hépatique augmente par ailleurs la biodisponibilité.

– Demi-vie relativement courte, pour les premiers antagonistes calciques disponibles, et plus longue avec les suivants (cf infra).

– L'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure la pharmacocinétique des antagonistes calciques.

– Chez le sujet âgé, l'absorption est retardée, comme le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique. La clairance métabolique est réduite.

DEMI-VIE DES ANTAGONISTES CALCIQUES

La nécessité d'obtenir des taux plasmatiques efficaces sur 24 heures a conduit à administrer ces substances plusieurs fois par jour, car leurs caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entraînent une action de courte durée. Les demi-vies d'élimination de la nifédipine, du diltiazem et du vérapamil sont en effet respectivement de 3, 4 et 5 heures. La mise au point galénique des formes à libération prolongée (LP) : nifédipine (Adalate® LP), nicardipine (Loxen® LP), vérapamil (Isoptine® LP, Vérapamil MSD® LP) et diltiazem (Tildiem® LP, Dilrène® LP, Deltazen® LP Gé, Diltiazem MSD® LP), a permis d'allonger le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (Tmax) et de diminuer le nombre de prises nécessaires au maintien de l'efficacité sur l'ensemble des 24 heures. La demi-vie d'élimination reste cependant inchangée. Une autre forme galénique de nifédipine, le comprimé osmotique (Chronadalate®) permet d'obtenir des concentrations plasmatiques très stables tout au long du nycthémère, ce qui autorise son administration en monoprise quotidienne. Les nouvelles molécules comme la félodipine (Flodil® LP) et l'amlodipine (Amlor®) ont une durée d'action plus prolongée, en raison d'une demi-vie d'élimination beaucoup plus longue : 25 heures pour la félodipine et 35 à 50 heures pour l'amlodipine. La lacidipine (Caldine®) et la lercanidipine, dont les demi-vies d'élimination sont respectivement de 2 et 9 heures, ont une durée d'action prolongée (relaxation vasculaire et effet antihypertenseur) en raison d'une grande lipophilie qui favorise le stockage membranaire de la molécule au voisinage de ses récepteurs. La demi-vie d'élimination de l'isradipine (Icaz® LP), de 8 heures, est intermédiaire entre celles des premières DHP et celles des plus récentes.

Les conséquences d'une augmentation de la demi-vie sont :

– la réduction des fluctuations des concentrations plasmatiques au cours du nycthémère ;

– la prolongation de la durée de l'effet antihypertenseur, en monoprise.

En effet, les données d'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle, concernant l'amlodipine, le comprimé osmotique de nifédipine et l'isradipine, témoignent d'une bonne efficacité sur 24 heures, avec un rapport vallée/pic satisfaisant (> 50 %) [21, 25]. L'étalement dans le temps de la baisse tensionnelle diminue la sollicitation des phénomènes réflexes et améliore la tolérance, en particulier la tachycardie, les palpitations, les bouffées de chaleur et les céphalées. Il est important d'éviter l'activation réflexe du tonus sympathique, car elle entraîne une augmentation de la consommation en oxygène. Celle-ci, conjuguée à la diminution de la pression de perfusion coronaire secondaire à la baisse rapide de la pression artérielle, est un facteur favorisant de la crise d'angor. Cependant, que la tachycardie réflexe soit le plus souvent absente lors d'un traitement chronique par un antagoniste calcique ne signifie pas que le tonus sympathique n'est pas activé. En effet, certaines études montrent une augmentation des catécholamines circulantes et du trop-plein synaptique, lors d'un traitement au long cours par les antagonistes calciques.

Indications

Initialement développés pour le traitement de l'angor et des arythmies supraventriculaires, les antagonistes calciques se sont révélés capables d'abaisser la pression artérielle chez le malade hypertendu. Ils ont ensuite été étudiés dans un nombre croissant de pathologies où s'accumulent les arguments en faveur du rôle joué par le canal calcique lent voltage dépendant. Les progrès réalisés dans le domaine de la fonction et de la structure des canaux calciques lents voltage dépendants ont en effet laissé entrevoir de nombreuses possibilités d'application thérapeutique. Les résultats des essais thérapeutiques sont bien sûr très en retard sur les premières hypothèses émises et doivent être analysés par comparaison à l'arsenal thérapeutique disponible dans la pathologie considérée.

On peut distinguer des pathologies pour lesquelles l'indication des inhibiteurs calciques est parfaitement établie mais qui nécessitent que soient précisés certains effets indésirables, et des pathologies pour lesquelles l'indication thérapeutique reste à démontrer. Appartiennent aux premières l'insuffisance coronaire et l'HTA, auxquelles l'apport des inhibiteurs calciques a été considérable, aux secondes l'effet antiathéroscléreux et les affections neurologiques.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La classe des antagonistes calciques représente, avec les bêtabloquants, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II, un des traitements de première intention de l'HTA essentielle, suivant les directives de la Société internationale d'HTA et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [11], et un traitement de deuxième intention, suivant les directives américaines du JNC VI [17].

Les antagonistes calciques possèdent, pour le traitement de l'HTA, de nombreux avantages : ils baissent la pression artérielle au travers d'une réduction des résistances périphériques totales, anormalement élevées dans la maladie hypertensive. Leur efficacité antihypertensive est comparable à celle des autres médicaments couramment prescrits. À la baisse de pression artérielle, s'associent la réduction du travail cardiaque secondaire à la baisse des résistances artériolaires et à l'amélioration de la compliance des gros troncs artériels, l'augmentation de la réserve de dilatation coronaire, et peut-être le ralentissement du développement de l'athérosclérose. Ils font régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche, facteur de morbidité-mortalité cardiovasculaire indépendant du niveau de pression artérielle moyenne. Ils possèdent des propriétés vasodilatatrices et antispastiques coronaires. Ils sont en général bien tolérés sur le plan clinique et leurs effets secondaires, le plus souvent bénins et réversibles (palpitations, céphalées, rougeur du visage et œdèmes des membres inférieurs), sont généralement liés aux caractéristiques pharmacologiques du produit. Ils ont un profil biochimique neutre, en particulier en ce qui concerne la glycémie et les lipides. Enfin, ils sont efficaces et assez bien tolérés, sur le plan clinique et sur le plan biologique, chez le sujet âgé, le diabétique insulinodépendant et l'insuffisant rénal [5, 10, 20, 27].

En administration chronique, l'effet antihypertenseur des différents antagonistes calciques est voisin, marqué par une baisse tensionnelle de 10 à 40 %. L'augmentation de la pression artérielle à l'exercice, statique ou dynamique, est inchangée en valeur absolue, de même que l'augmentation de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas de phénomène d'échappement lors de l'administration chronique, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

Un des objectifs du traitement antihypertenseur est non seulement de baisser les chiffres tensionnels, mais surtout de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires, mortels ou non. En 1995 a éclaté une controverse sur le bénéfice des antagonistes calciques, en termes de morbidité-mortalité cardiovasculaire, lors du traitement au long cours de l'HTA. Les premières inquiétudes provenaient d'une étude cas-contrôle [24] et d'une méta-analyse [8] faisant état d'un risque plus élevé d'infarctus du myocarde avec les antagonistes calciques qu'avec les bêtabloquants ou les diurétiques, observé aux fortes doses et pour des courtes durées d'action.

Ces études observationnelles transversales n'ont pas été confirmées par les essais thérapeutiques longitudinaux. L'étude SYSTEUR [28], comparant la nitrendipine à un placebo pendant 2 ans chez des patients de plus de 60 ans porteurs d'une hypertension systolique, a montré une réduction significative (–31 %) des événements cardiovasculaires mortels et non mortels (et des seuls accidents vasculaires cérébraux : – 42 %) avec la nitrendipine. Au cours de l'essai NORDIL [12], réalisé en ouvert chez des hypertendus d'âge moyen, et comparant le diltiazem à un bêtabloquant ou un diurétique pendant plus de 4 ans, la réduction des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde et autres décès cardiovasculaires (critère principal combiné) n'a pas été significativement différente entre les groupes. La réduction des accidents vasculaires cérébraux a été supérieure (+ 20 %) sous diltiazem. Si l'étude INSIGHT [4], réalisée en double insu, et comparant pendant plus de 3 ans le Chronadalate® à un diurétique (association d'hydrochlorothiazide et d'amiloride), n'a pas montré de plus grande réduction de morbidité-mortalité cardiovasculaire dans le groupe Chronadalate ®, elle n'a pas non plus montré de surmortalité dans le groupe traité par l'antagoniste calcique. Une méta-analyse des essais INSIGHT, STOP-2, NORDIL et VHAS, incluant plus de 10 000 patients, a montré une faible supériorité des antagonistes calciques sur le traitement bêtabloquants/diurétiques pour réduire les accidents vasculaires cérébraux (+ 14 %), une moindre efficacité pour réduire les accidents coronariens (–12 %), et la même efficacité préventive sur l'ensemble des accidents. L'absence d'effet délétère sur la morbidité-mortalité cardiovasculaire restait démontrée, qu'il s'agisse de DHP ou non, et de patients diabétiques ou non. Dans tous ces essais, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du nombre des cancers ou des saignements, comme cela avait été soulevé par les études observationnelles.

Le bénéfice au long cours des antagonistes calciques dans l'HTA est donc bien établi en termes de réduction de la morbidité-mortalité cardiovasculaire, sans argument pour une moindre efficacité par rapport aux bêtabloquants, aux diurétiques et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces conclusions devraient être renforcées par les résultats d'études en cours, utilisant soit une DHP (essais ALLHAT avec l'amlodipine), soit le vérapamil (essai CONVINCE [2]). Il faut encore rappeler que les antagonistes calciques constituent un traitement pharmacologique d'une grande efficacité et bien toléré, à prendre en compte dans une pathologie comme l'HTA où un trop grand nombre de patients sont encore non traités, non observants, ou résistants à une monothérapie bien conduite.

Actuellement, tous les antagonistes calciques commercialisés gardent leur indication dans l'HTA : les sept DHP (amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifédipine, nitrendipine), le vérapamil et le diltiazem *(tableau I)*.

Il est important de signaler que la nifédipine, en capsule de 10 mg (Adalate®), ne doit pas être administrée en cas d'élévation tensionnelle aiguë. En effet, l'utilisation par voie sublinguale de nifédipine, en provoquant une chute tensionnelle excessive et brutale, peut entraîner des accidents ischémiques. Cette forme à libération immédiate de nifédipine n'est pas indiquée dans l'HTA.

INSUFFISANCE CORONAIRE

Les antagonistes calciques représentent un outil thérapeutique d'efficacité variable selon le type d'insuffisance coronaire. Les traitements de l'insuffisance coronaire visent à réduire le déséquilibre entre l'insuffisance d'apport en oxygène au myocarde (par réduction du débit sanguin coronaire) et le maintien des besoins en oxygène du myocarde, soit en augmentant le débit sanguin coronaire, soit en réduisant la consommation d'oxygène du myocarde.

Les antagonistes calciques agissent à ces deux niveaux. Ils augmentent le débit sanguin coronaire et lèvent le spasme des artères coronaires de gros calibre, épicardiques, spasme rencontré au cours de l'angor instable et de l'angor de Prinzmetal. Ils diminuent la consommation en oxygène du myocarde, en agissant variablement sur chacun de ses déterminants :

– la tension systolique de la paroi ventriculaire qui baisse secondairement à la réduction des résistances artérielles périphériques ;

– la fréquence cardiaque, que le vérapamil et le diltiazem ralentissent ;

– la force contractile du myocarde, que le vérapamil et le diltiazem dépriment.

La sélectivité vasculaire marquée des DHP permet à la vasodilatation artérielle de survenir en l'absence de dépression myocardique. Celle-ci est masquée par une légère augmentation de la contractilité (dP/dt max) et de la fréquence cardiaque en rapport avec la stimulation sympathique réflexe à la baisse de pression artérielle. Ceci autorise la prescription des DHP en cas d'altération de la force contractile du myocarde et la coprescription avec les bêtabloquants, bien sûr sous surveillance étroite. Ainsi, ce qui n'apparaît pas un avantage immédiat chez l'hypertendu ou l'angineux à fonction cardiaque normale le devient lorsqu'il s'agit de traiter des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique dont la fonction cardiaque est précaire. À l'inverse, avec le diltiazem et le vérapamil, l'effet propre dépresseur myocardique n'est pas masqué par la stimulation sympathique et la contractilité du myocarde est généralement diminuée [1].

Angor d'effort stable

Dans cette pathologie, l'efficacité des antagonistes calciques est bien établie [5, 10, 20, 27]. Au cours de plusieurs études contrôlées contre placebo, le vérapamil (320 à 480 mg/j), le diltiazem (120 à 360 mg/j) et la nifédipine (30 à 60 mg/j) se sont avérés capables de réduire très sensiblement la fréquence des crises, de diminuer la consommation de trinitrine sublinguale et d'améliorer la tolérance à l'effort lors des épreuves ergométriques [5, 20]. L'amlodipine est aussi commercialisée dans cette indication. L'association nifédipine + bêtabloquants est logique sur le plan pharmacologique, étant donné l'action tachycardisante de la nifédipine que les bêtabloquants suppriment, et s'avère additive, son efficacité étant supérieure à celle de chaque substance administrée séparément. Il faut associer avec prudence le vérapamil ou le diltiazem aux bêtabloquants en raison des propriétés dépressives myocardiques de chaque groupe de substances (cf infra).

En plus de certaines formes de vérapamil et de diltiazem, seules trois DHP sont autorisées dans l'angor stable d'effort : l'amlodipine, la félodipine et la nifédipine *(tableau I)*. La nifédipine en capsule (Adalate® 10 mg) ou en comprimé osmotique (Chronadalate® LP) est autorisée, mais doit être associée à un bêtabloquant.

Angor spastique et angor de Prinzmetal

Compte tenu de la physiopathologie de l'ischémie, il s'agit d'une indication élective des antagonistes calciques comme traitement de première intention, que les artères coronaires soient sténosées ou angiographiquement normales. Des essais contrôlés (contre placebo, propranolol ou dérivés nitrés) et un plus grand nombre d'études ouvertes ont montré que le vérapamil (400 à 480 mg/j), le diltiazem (120 à 360 mg/j) et la nifédipine (40 à 80 mg/j) étaient capables de diminuer très sensiblement le nombre de crises angineuses et leur durée, à court terme comme à long terme. Actuellement, seules certaines formes de vérapamil (Isoptine® 40 et 120 mg, Vérapamil-Ratiopharm® 40 et 120 mg), de diltiazem (Diltiazem-Ratiopharm® LP 60 mg, Diltiazem MSD® 60 mg, Bi-Tildiem® 120 mg), de nifédipine (Adalate® 10 mg, Nifédipine-Ratiopharm® 10 mg) et d'amlodipine (Amlor® 5 mg) sont indiquées dans l'angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal) *(tableau I)*.

Angor instable

Si les antagonistes calciques ont une efficacité voisine de celle des bêtabloquants dans la plupart des syndromes angineux chroniques, ils sont inefficaces en monothérapie dans les syndromes angineux instables. Une méta-analyse portant sur six essais randomisés regroupant au total 1 100 patients essentiellement traités par la nifédipine ou le diltiazem a permis de montrer que les antagonistes calciques, par rapport au groupe contrôle, n'ont pas diminué le nombre d'infarctus du myocarde et ont été sans effet sur la mortalité [15]. Au cours de ces essais, le placebo (trois essais) ou un traitement standard (propranolol : trois essais) servaient de témoin.

Plusieurs études contrôlées ont montré que l'administration orale de nifédipine, de vérapamil ou de diltiazem était capable de réduire de façon importante les épisodes ischémiques symptomatiques et asymptomatiques chez des patients souffrant d'angor instable. L'efficacité des médicaments antiangineux dans le traitement de l'angor instable reste cependant mal connue. On conseille d'utiliser des associations bêtabloquant + dérivé nitré, ou antagoniste calcique + dérivé nitré, ou une trithérapie bêtabloquant + dérivé nitré + antagoniste calcique. En cas d'association avec les dérivés nitrés, le risque d'hypotension orthostatique et de tachycardie réflexe est accru, majorant celui d'ischémie myocardique, justifiant l'utilisation conjointe de bêtabloquants. Cette trithérapie, au cours de laquelle les antagonistes calciques sont des DHP, représente le traitement maximal des formes sévères d'angor instable en attendant le geste de revascularisation.

Cas particulier de l'infarctus

Infarctus du myocarde aigu

L'efficacité des antagonistes calciques dans l'infarctus du myocarde aigu a été évaluée grâce à une méta-analyse portant sur 22 essais randomisés regroupant au total 18 000 patients chez lesquels le traitement avait été commencé quelques heures à quelques jours après le début des symptômes. En particulier, trois essais ont évalué l'efficacité du vérapamil (320-360 mg/j) chez 3 500 patients au total, 13 essais celle de la nifédipine (30-120 mg/j) chez 9 400 patients et quatre essais celle du diltiazem (120-360 mg/j) chez 3 100 patients. Cette méta-analyse a inclus les essais DAVIT I (vérapamil) [31], TRENT (nifédipine) [34] et DRS (diltiazem) [9]. Pris dans leur ensemble, les antagonistes calciques, par rapport au groupe contrôle, n'ont pas modifié le taux de mortalité, n'ont pas réduit l'incidence de survenue d'une nécrose myocardique et n'ont pas diminué le taux des récidives d'infarctus [15, 26]. On a pu dégager, grâce à une analyse en sous-groupe des essais, un effet favorable du diltiazem et du vérapamil chez les patients ayant un infarctus non compliqué d'insuffisance cardiaque et un effet délétère si l'infarctus était compliqué d'une insuffisance cardiaque. Ces faits doivent être rapprochés de l'observation de l'inefficacité, voire même de l'effet nocif des inhibiteurs calciques quand il existe une insuffisance cardiaque.

Prévention secondaire de l'infarctus

Une méta-analyse [36] des essais randomisés portant sur les effets des antagonistes calciques dans le postinfarctus a porté sur quatre essais à long terme utilisant le vérapamil (DAVIT I) [30], la nifédipine (SPRINT) [16], le diltiazem (MDPIT) [22] et la lidoflazine. Les antagonistes calciques, comparés au groupe contrôle, n'ont eu aucun effet bénéfique dans chacun de ces essais pris séparément et n'ont pas modifié le taux de mortalité lorsque les essais étaient considérés dans leur ensemble.

Deux études randomisées et contrôlées ont été réalisées dans l'angor stable, avec pour objectif principal l'évolution, pendant 2 à 6 ans, de l'athérosclérose coronaire sous traitement par une DHP : la nifédipine [18] et la nicardipine [33]. Douze patients du groupe nifédipine sont décédés contre deux dans le groupe témoin ($p < 0{,}05$). Deux patients sont décédés et 14 ont présenté un infarctus du myocarde dans le groupe nicardipine, contre respectivement trois et huit patients dans le groupe placebo. D'une méta-analyse [35] regroupant ces résultats et ceux d'une précédente méta-analyse [15] ne portant que sur les DHP, il ressort que l'excès de mortalité ou de récidive d'infarctus est significatif avec les DHP (odds ratio respectivement de 1,16 et 1,19). La significativité n'est pas obtenue lorsque les deux paramètres sont pris en compte isolément. À l'inverse, une autre méta-analyse portant sur des antagonistes calciques ralentissant la fréquence cardiaque, et regroupant les résultats de DAVIT II [31] et ceux des études portant sur le vérapamil et le diltiazem [35], fait apparaître une diminution significative des récidives d'infarctus (odds ratio 0,79), sans cependant de réduction significative de la mortalité. Le bénéfice relatif à la survenue de récidive non mortelle d'infarctus reste cependant modeste par comparaison au bénéfice apporté par les bêtabloquants. Ainsi, seul le vérapamil est indiqué en prévention secondaire de l'infarctus, et encore sa prescription n'est envisagée que comme alternative à un traitement bêtabloquant mal toléré ou contre-indiqué.

Effets délétères des dihydropyridines de courte durée d'action

Une méta-analyses des études de l'efficacité de la nifédipine (capsule) dans l'infarctus du myocarde aigu, le postinfarctus et l'angor instable [8] a fait suspecter une aggravation dose dépendante du risque d'accident cardiovasculaire. Ces données, jointes aux rapports de pharmacovigilance et à d'autres études, observationnelles ou longitudinales, ont amené l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) et la Food and Drug Administration (FDA) à contre-indiquer la nifédipine

capsule et la nifédipine LP dans l'angor, en raison d'un plus fort risque d'ischémie coronaire, et à donner la préférence aux DHP ayant une durée d'action plus prolongée, à moindre risque d'activation du tonus sympathique (le rationnel physiopathologique et pharmacodynamique est détaillé dans le chapitre sur la pharmacocinétique).

Ainsi, en plus de certaines formes de vérapamil et de diltiazem, seules trois DHP sont autorisées dans l'angor stable d'effort : l'amlodipine, la félodipine, et la nifédipine *(tableau I)*. La nifédipine en capsule (Adalate® 10 mg) ou en comprimé osmotique (Chronadalate® LP) est autorisée, mais doit être associée à un bêtabloquant. Les antagonistes calciques sont déconseillés dans l'angor instable et dans le postinfarctus immédiat ou à moyen terme. Ils ne restent donc indiqués que dans le traitement de l'angor stable d'effort, parfois en première intention, le plus souvent en association avec les bêtabloquants et les dérivés nitrés.

TROUBLES DU RYTHME

L'absence de ralentissement de la vitesse de conduction auriculoventriculaire témoigne de la sélectivité vasculaire des DHP. Au contraire, le vérapamil et le diltiazem allongent l'intervalle A-H de l'électrocardiogramme endocavitaire, correspondant au temps de conduction auriculoventriculaire. Cet effet a été mis à profit en thérapeutique pour le traitement curatif et préventif des tachycardies paroxystiques supraventriculaires. Le vérapamil et le diltiazem sont indiqués, par voie veineuse, dans les tachycardies paroxystiques supraventriculaires jonctionnelles par rythme réciproque, qu'il y ait ou non un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Ils sont aussi indiqués dans la fibrillation, le flutter et la tachysystolie auriculaires, sauf si la conduction se fait de façon exclusive par une voie de préexcitation, car il existe un risque d'accélérer dangereusement la réponse ventriculaire.

Certaines arythmies ventriculaires seulement peuvent être l'indication du vérapamil par voie veineuse.

EFFET ANTIATHÉROSCLÉREUX

Si le dossier expérimental des antagonistes calciques est l'un des plus complets et des plus encourageants parmi ceux des médicaments susceptibles d'exercer des effets antiathéroscléreux, leur dossier clinique est jusqu'ici décevant : pas d'action sur la resténose après angioplastie coronaire, modèle de sclérose artérielle accélérée ; discordance gênante entre les effets radiologiques et les effets cliniques lors d'essais sur la régression-prévention des lésions coronaires, puisque le ralentissement de la progression des petites lésions a été associé à une aggravation plutôt qu'à une amélioration du pronostic de la maladie coronaire [18]. Malgré les progrès méthodologiques apportés à la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne, certaines études au long cours (MIDAS, VHAS) [3] n'ont pas permis de dégager une plus grande efficacité des antagonistes calciques (lacidipine, vérapamil), par rapport aux antihypertenseurs de références (captopril, hydrochlorothiazide), pour prévenir l'hypertrophie pariétale. Des études épidémiologiques à grande échelle sont attendues, pour savoir si les éventuels effets additionnels protecteurs cardiovasculaires des antagonistes calciques se traduisent en termes de réduction de mortalité et de morbidité. Ces critères de morbidité-mortalité ne sont cependant que des objectifs secondaires de l'étude ELSA, analysant l'évolution de l'épaisseur intima-média carotidienne au cours d'un traitement de 4 ans comparant la lacidipine à l'aténolol chez 2 600 patients, et dont les résultats seront connus en 2001.

AUTRES INDICATIONS

En ce qui concerne les affections neurologiques, il existe une discordance entre l'augmentation spectaculaire du nombre d'études cliniques réalisées ces dernières années et la minceur de l'avancée thérapeutique. Aujourd'hui, le seul antagoniste calcique ayant une autorisation de mise sur le marché pour une indication cérébrovasculaire est une DHP, la nimodipine (Nimotop®), indiquée dans l'hémorragie méningée sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale où ce médicament diminue l'incidence des infarctus cérébraux secondaires au vasospasme.

La nifédipine en capsule de 10 mg (Adalate®) est indiquée dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud.

Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions médicamenteuses ont été décrites avec les antagonistes calciques. Elles sont d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Ces interactions sont en rapport avec les propriétés pharmacologiques des antagonistes calciques, avec majoration de l'effet antihypertenseur, lors de l'association avec les bêtabloquants, les alphabloquants, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antihypertenseurs centraux.

Le vérapamil, le diltiazem, et surtout le bépridil ayant des propriétés antiarythmiques, leur association à un autre antiarythmique est très délicate et nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique étroite. Le bépridil expose à un risque de torsade de pointe, surtout en cas d'hypokaliémie et de bradycardie. Le vérapamil majore la bradycardie induite par les digitaliques et leur risque de bloc auriculoventriculaire.

Chez l'animal, des fibrillations ventriculaires mortelles sont observées lors de l'administration de vérapamil, de diltiazem ou de bépridil d'une part, et de dantrolène par voie intraveineuse d'autre part. L'association d'un antagoniste calcique et de dantrolène, potentiellement dangereuse, est déconseillée.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Au niveau métabolique, les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques des DHP par augmentation de leur métabolisme hépatique.

La cimétidine peut augmenter l'effet hypotenseur de la nifédipine par inhibition de son métabolisme.

Il existe une interaction spécifique phénytoïne-nifédipine conduisant à l'augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage. Cette interaction serait liée au déplacement de la liaison protéique de la phénytoïne.

Les interactions entre antagonistes calciques et digoxine ont été largement étudiées. Il semble qu'une surveillance rapprochée des concentrations de digoxine chez les patients prenant de fortes doses de digoxine soit nécessaire en raison d'une tendance à l'élévation des concentrations de digoxine de l'ordre de 20 à 50 % avec le diltiazem, 60 à 90 % avec le vérapamil.

Il semble exister une interaction entre nicardipine, diltiazem et ciclosporine, allant dans le sens d'une élévation des concentrations sanguines de ciclosporine.

Effets indésirables

Les effets indésirables [5, 10, 20, 27] le plus fréquemment décrits sont liés à une vasodilatation excessive (tachycardie, palpitations, céphalées et bouffées vasomotrices ou plus simplement rougeur du visage) et ils surviennent essentiellement avec les DHP. Il s'agit rarement d'effets graves pouvant même disparaître malgré la poursuite du traitement.

Des effets plus graves, liés à l'effet dépresseur myocardique, sont rapportés plutôt avec le vérapamil et le diltiazem. Ces mani-

festations d'insuffisance cardiaque surviennent essentiellement chez des patients dont la fonction cardiaque est altérée.

Chez le coronarien, la mise en route d'un traitement par la nifédipine à fortes doses pourrait favoriser les manifestations angineuses, voire précipiter la survenue d'un infarctus du myocarde. Le mécanisme n'en est pas clair : chute de la pression de perfusion au niveau de l'ensemble du territoire coronaire, d'autant plus qu'un traitement par les dérivés nitrés est associé, ou syndrome de « vol coronaire ».

Les troubles de la conduction auriculoventriculaire ont essentiellement été rapportés avec le vérapamil, et moins souvent avec le diltiazem.

Les œdèmes des chevilles surviennent essentiellement avec les DHP, indépendamment de toute rétention hydrosodée, et ne sont pas corrigés par les diurétiques. Ils pourraient être en rapport avec une transsudation capillaire secondaire à la vasodilatation artériolaire.

La constipation est un effet indésirable fréquent du vérapamil.

Des hyperplasies gingivales, régressives à l'arrêt du traitement, ont été rapportées avec les DHP et le diltiazem.

La réduction des fluctuations des taux plasmatiques des antagonistes calciques, liée aux nouvelles formes galéniques ou aux nouvelles molécules, est probablement à l'origine de la diminution de l'intensité et de la fréquence des effets secondaires liés à la vasodilatation et à la réponse sympathique réflexe (céphalées, bouffées vasomotrices du visage, rougeurs du visage et du corps, tachycardie, œdèmes des membres inférieurs).

Certaines DHP ont induit des effets tératogènes et/ou fœtotoxiques chez certaines espèces animales. Chez l'homme, à ce jour, il n'y a pas eu d'étude épidémiologique, mais il n'y a pas eu d'effet malformatif ou fœtotoxique rapporté. Toutefois, il est conseillé d'éviter de prescrire des antagonistes calciques tout au long de la grossesse. Puisque la majeure partie d'entre elles passent dans le lait, même en quantité limitée, l'allaitement est déconseillé.

Un risque exagéré de cancers et de saignements a été évoqué par les études cas-contrôles, dès 1995, mais n'a pas été confirmé par la suite par les études longitudinales.

La nifédipine, en capsule de 10 mg (Adalate®), ne doit pas être administrée en cas d'élévation tensionnelle aiguë. En effet, l'utilisation par voie sublinguale de nifédipine, en provoquant une chute tensionnelle excessive et brutale, peut entraîner des accidents ischémiques.

Associations thérapeutiques

ASSOCIATIONS À D'AUTRES ANTIHYPERTENSEURS

L'association d'une DHP à un bêtabloquant ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion constitue une bithérapie logique et non controversée. L'association à un diurétique est plus difficile à analyser. L'association nifédipine-bendrofluméthiazide entraîne une baisse tensionnelle supérieure à celle induite par chacun des médicaments administrés séparément, de même pour la félodipine associée ou non à un diurétique. Cependant, l'association d'un antagoniste calcique à un traitement préalable par un diurétique donne des résultats contradictoires d'une étude à l'autre : majoration ou non de l'effet antihypertenseur. L'association d'une DHP à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et à un diurétique représente une des trithérapies les plus efficaces dans l'HTA sévère ou résistante.

ASSOCIATION AUX BÊTABLOQUANTS

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque latente, un traitement concomitant par un antagoniste calcique et un bêtabloquant peut précipiter la décompensation cardiaque. Le risque est théoriquement moindre avec les DHP qu'avec le vérapamil et le diltiazem.

Conclusion

Les antagonistes calciques montrent une excellente efficacité dans l'HTA, l'angor spastique et l'angor de Prinzmetal, une très bonne tolérance biologique, et une assez bonne tolérance clinique. Les récents essais thérapeutiques dans l'HTA ont montré que leur utilisation au long cours ne s'accompagne pas d'une moindre réduction de la morbidité-mortalité cardiovasculaire, par rapport aux traitements de référence que sont les bêtabloquants et les diurétiques.